



(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: **93402704.6**

(51) Int. Cl.⁵: **C07H 17/00, C07H 17/08, A61K 31/70**

(22) Date de dépôt: **04.11.93**

(30) Priorité: **05.11.92 FR 9213320**
02.07.93 FR 9308109

(43) Date de publication de la demande:
11.05.94 Bulletin 94/19

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

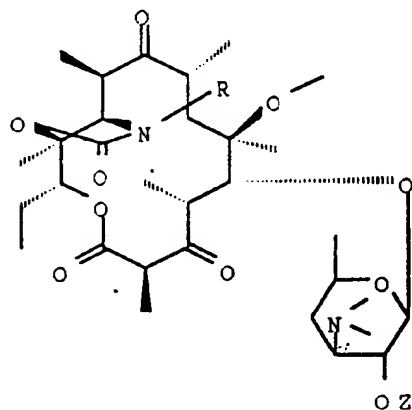
(71) Demandeur: **ROUSSEL-UCLAF**
35, Boulevard des Invalides
F-75007 Paris (FR)

(72) Inventeur: **Agouridas, Constantin**
107, Boulevard de Strasbourg
F-94130 Nogent sur Marne (FR)
Inventeur: **Bonnefoy, Alain**
10, Sente de l'Aigle
F-93230 Les Lilas (FR)
Inventeur: **Chantot, Jean-François**
2, Allée Eole
F-77410 Gressy en France (FR)
Inventeur: **Le Martret, Odile**
42, Avenue de Versailles
F-75016 Paris (FR)
Inventeur: **Denis, Alexis**
37, rue Godefroy Cavaignac
F-75011 Paris (FR)

(74) Mandataire: **Tonnellier, Marie-José et al**
111, route de Nolsy B.P. no 9
F-93230 Romainville (FR)

(54) Nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments.

(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I):



(I)

dans lesquels,

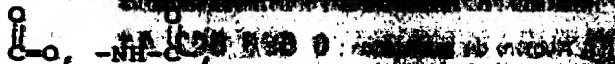
ou bien R représente un radical $(CH_2)_n Ar_1$, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, Ar_1 représentant:

- soit un radical aryle carbocyclique substitué, soit un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R représente un radical $X Ar_2$, dans lequel X est un radical alkyle interrompu par O, S, SO, SO₂.

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

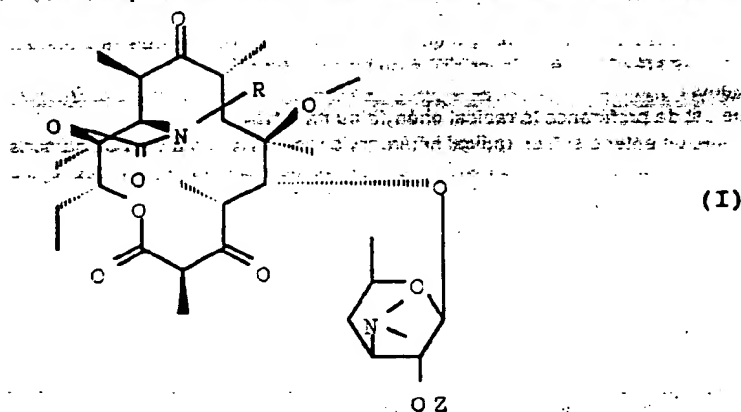
BEST AVAILABLE COPY



-C-NH, Ar₂ étant un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 Z représentant un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide.
 Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antibiotiques.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

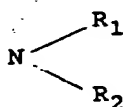
L'invention a pour objet les composés de formule (I):



dans lesquels,

ou bien R représente un radical $(CH_2)_n$, Ar_1 , n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, Ar_1 représentant :

- soit un radical aryle carbocyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe constitué par les radicaux carboxyle libre, salifié, estérifié et amidifié, le radical hydroxyle, les atomes d'halogènes, les radicaux NO_2 , $C=N$, les radicaux alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, alkényle et alkynyle, linéaire ou ramifié, O-alkyle, O-alkényle et O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et N-alkyle, N-alkényle et N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



R_1 et R_2 identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical



R_3 représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carbocycliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus,

- soit un radical aryle hétérocyclique comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus,

ou bien R représente un radical $X Ar_2$ dans lequel X représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, interrompu par un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement SO, un groupement SO_2 , un groupement $C=O$, un groupement



et Ar₂ représentent un radical aryle ou hétéroaryle défini ci-dessous non substitué ou substitué par un ou plusieurs des substituants possibles de Ar₁ et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzenesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

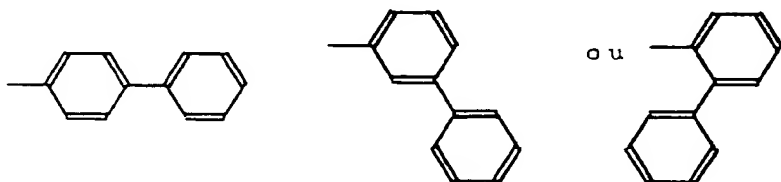
Dans la définition des substituants :

- le radical aryle carbocyclique est de préférence le radical phényle ou naphthyle.
Par radical aryle hétérocyclique, on entend soit un radical hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéroatomes, soit un système polycyclique condensé, chaque cycle comprenant 5 ou 6 chaînons et le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes.
- le radical aryle hétérocyclique comporte un ou plusieurs hétéroatomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote.
- le radical hétéroaryle monocyclique à 5 chaînons est de préférence le radical thiényl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl ou isoxazolyl.
- le radical hétéroaryle monocyclique à 6 chaînons est de préférence un radical pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl ou pyrazinyl.
- le radical hétéroaryle polycyclique condensé peut être par exemple le radical indolyl, benzofuryl, benzothiényl ou quinoléinyl, ou le reste d'une base purine telle que l'adénine.
- le radical alkyl, alkényl ou alkynyl est de préférence un radical méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, décyl ou dodécyl, vinyl, allyl, éthynyl, propynyl, propargyl, cyclobutyl, cyclopentyl ou cyclohexyl.
- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome.
- le radical alkyl substitué par un atome d'halogène est de préférence un radical CHCl_2 , CHBr_2 , CHF_2 , CCl_3 , CBr_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$.
- le reste d'acide carboxylique est de préférence le reste acétyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, n-valéryl, isovaléryl, tert-valéryl et pivaléryl.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

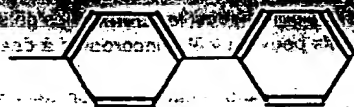
- a) les composés de formule (I) dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène,
- b) les composés de formule (I) dans lesquels R représente le radical $(\text{CH}_2)_4$, Ar₁, Ar₁ étant défini comme précédemment,
- c) les composés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par l'un des radicaux énumérés précédemment, par exemple ceux dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, notamment un ou plusieurs atomes de chlore, et tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représente un radical 4-chloro phényle, ou encore ceux dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux O-alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, notamment ceux dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy et tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représente un radical 4-méthoxyphényle,
- d) les composés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représente un radical aryle hétérocyclique à 5 chaînons, éventuellement substitué, par exemple un radical thiényl éventuellement substitué et plus spécialement le radical thiényl non substitué ou encore un radical imidazolyl éventuellement substitué et plus spécialement le radical imidazolyl non substitué.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représentent un radical biphenyle éventuellement substitué. Par biphenyle on entend un radical :



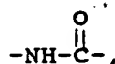
L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représente un

radical

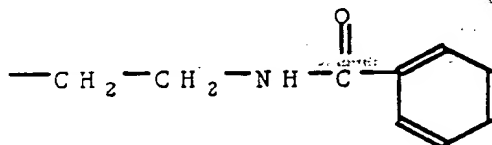


éventuellement substitué.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer également les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical X_1Ar_2 dans laquelle X_1 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone interrompu par un radical

et Ar_2 conserve sa signification précédente.

Parmi ces composés, on peut citer tout spécialement les composés dans lesquels R représente un radical :



le radical phényle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués ci-dessus.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I), dont la préparation est donnée ci-après et tout particulièrement les composés des exemples 1, 2, 3, 4, 11 et 15.

Comme composés particulièrement intéressants, on peut également citer le produit de l'exemple 28 ou encore les produits des exemples 38 et 39.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma ou à des germes du genre Mycobacterium, Listeria, Meningocoques et Campylobacter.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir les produits des exemples 1, 2, 3, 4, 11 et 15, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

On peut également citer à titre de médicaments, le produit de l'exemple 28 ainsi que les produits des exemples 38 et 39 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en

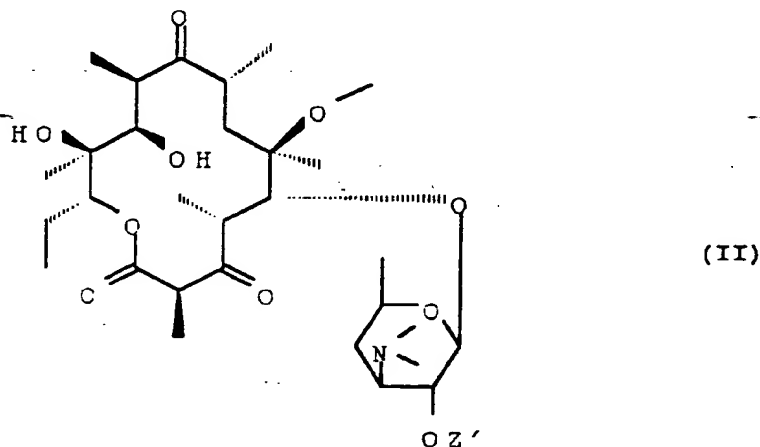
application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, les gélules, les gâchettes, les granules, les suppositoires, les préparations injectables, les potions, les sirops, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

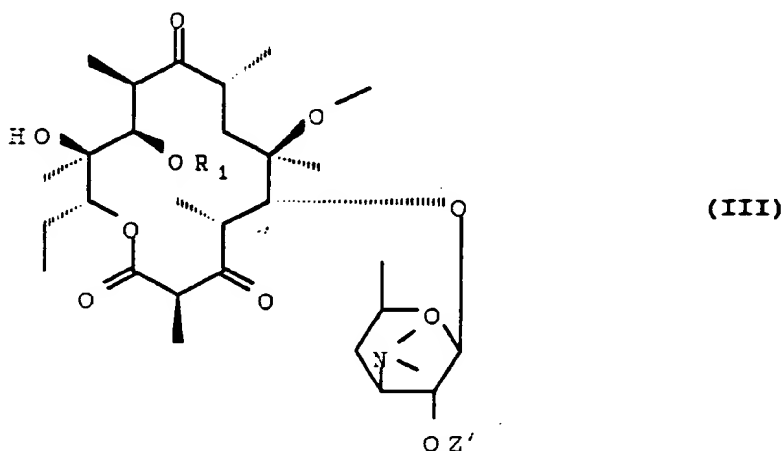
Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte pour le produit de l'exemple 2 ou de l'exemple 11.

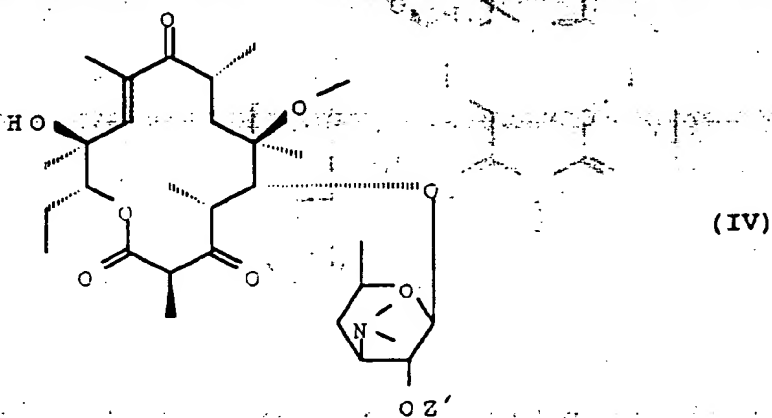
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle Z' représente le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, à l'action d'un agent capable d'activer sélectivement l'hydroxyle en 11 pour obtenir le composé de formule (III) :



dans laquelle R₁ représente le reste d'un groupement facilement clivable, que l'on soumet à l'action d'une base, pour obtenir le composé de formule (IV) :

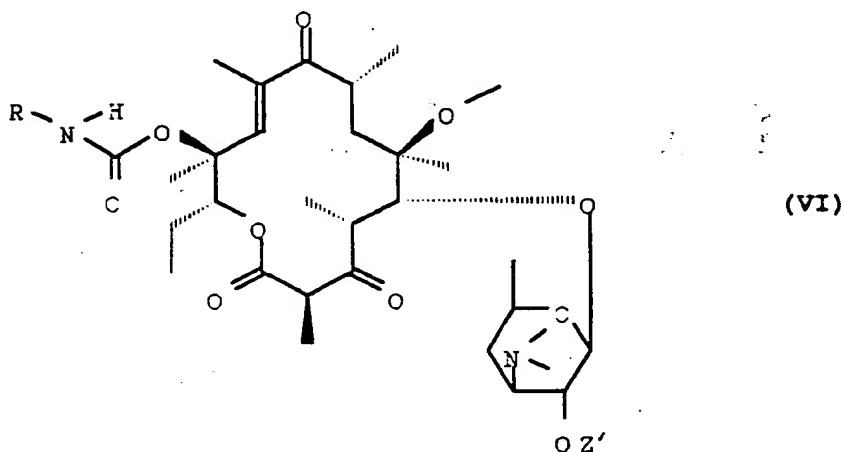


puis soumet le composé de formule (IV) :

- soit à l'action d'un composé de formule (V) :

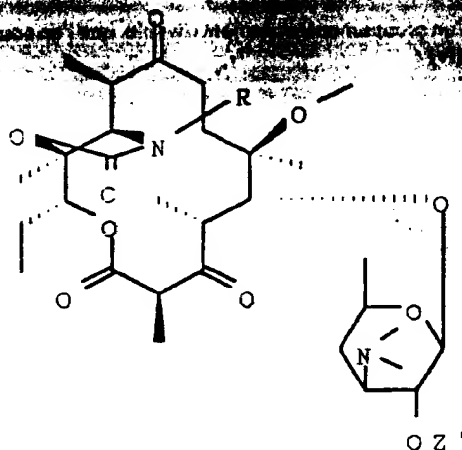


25 dans laquelle R a la signification indiquée précédemment, pour obtenir le composé de formule (VI) :

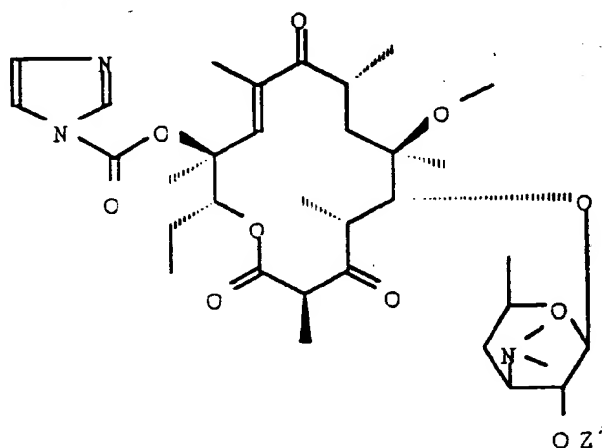


qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (IA) :

(IA)



- correspondant au produit de formule (I) dans laquelle Z ne représente pas un atome d'hydrogène,
- soit à l'action du carbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule (VII) :



(VII)

puis à l'action d'un composé de formule (VIII) :



dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (VI) défini précédemment qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant, puis soumet le cas échéant, le composé de formule (IA) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' et/ou le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- l'agent capable d'activer sélectivement l'hydroxyle en 11 est un anhydride sulfonique tel que l'anhydride méthanesulfonique, paratoluène sulfonique ou trifluorométhane sulfonique,
- la base utilisée pour créer une double liaison 10(11) est un diazabicycloundécène, par exemple le DBU (ou 1,8 diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ène), ou le diazabicyclononène, ou la 2,6-lutidine, ou la 2,4,6-collidine ou la tétraméthylguanidine,
- la réaction entre le composé de formule (IV) et le composé de formule (V) a lieu en présence d'une base, comme la pyridine, la triéthylamine, la morpholine, la N-méthyl morpholine, la cyclisation du composé de formule (VI) intervenant soit spontanément, soit par chauffage à une température comprise entre 50° et 100° C.

la réaction du composé de formule (IV) avec le carbonyldimidazole a lieu en présence d'une base comme l'hydruure de sodium, ou la méthylamine, ou un carbonate, ou un carbonate acide de sodium ou de potassium, ou en l'absence de base dans un solvant tel que le chlorure de méthylène, le tétrahydrofuranne, ou le diméthylformamide.

- la réaction du composé de formule (VII) avec le composé RNH_2 a lieu au sein d'un solvant tel que par exemple l'acétonitrile, le diméthylformamide ou encore le tétrahydrofuranne, le diméthoxy éthane ou le diméthylsulfoxyde, la cyclisation du composé de formule (VI) se produisant en général au cours de la réaction ou intervenant par action, sur le composé de formule (VI) isolé, d'une base telle que le tert-butylate de potassium, au sein d'un solvant tel que le tétrahydrofuranne,
- l'hydrolyse de la fonction ester en 2' est réalisée à l'aide du méthanol ou de l'acide chlorhydrique aqueux,
- la salification est réalisée au moyen d'acides selon les procédés classiques.

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ sont des produits connus d'une façon générale et peuvent être préparés comme il est indiqué dans la demande de brevet européen 0 487 411.

Les composés de formule $RN=C=O$ et RNH_2 sont des produits connus d'une façon générale.

Les composés de formule RNH_2 peuvent par exemple être préparés selon les procédés décrits dans J. Med. Chem. (1982) vol. 25 p. 947 et suivantes, Tetrahedron Letters vol. 32, n° 14, p. 1699-1702, (1991) ; J. Org. Chem. 54 (18) 4298, 301 (1989) ; J. Org. Chem. 28 (101) 2589 91 (1963) ou le brevet allemand 3 406 416 ; J. Org. Chem. 6-895-901 (1941) ou Synth. Commun 17 (14) 1741-8 (1987).

Certains produits de formule (VIII) sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention, leur préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Ainsi les produits suivants sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention :

- la 4-(2-thiényl) butylamine,
- la 4-(1,1'-biphényl) butylamine,
- la 4-(4-méthylphényl) butylamine,
- la 4-(2,4-diméthylphényl) butylamine,
- la 4-(2,4,6-triméthylphényl) butylamine,
- la 4-(2-méthoxyphényl) butylamine.

L'invention s'étend naturellement aux produits obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé de l'invention, à savoir les produits de formules (III), (IV), (VI) et (VII) et tout particulièrement au composé de formule (IV) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et au composé 2'-OH correspondant.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine

STADE A : 2'-acétate de 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 11-O-(méthylsulfonyl) 3-oxo érythromycine

On introduit sous agitation et sous atmosphère d'azote 17 g de 2'-acétate de 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine dans 100 ml de pyridine. On refroidit le mélange obtenu jusqu'à 10°C. On ajoute 11,9 g d'anhydride méthane sulfonique. On laisse revenir à la température ambiante. On maintient l'agitation pendant 5 heures. On filtre le précipité obtenu. On concentre, reprend à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau les phases organiques, les sèche, filtre et concentre. On obtient ainsi 20,9 g de produit recherché brut que l'on purifie par salification à l'aide d'acide oxalique puis libération de la base avec de l'ammoniaque.

On obtient ainsi 15,16 g du produit recherché (F = 210-212°C).

STADE B : 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On introduit sous agitation 8,26 g de produit préparé au stade A dans 35 ml d'acétone. On ajoute ensuite goutte à goutte 2,19 ml de DBU. On maintient l'agitation à la température ambiante pendant 20 heures. On reprend le mélange réactionnel avec du chlorure de méthylène. On lave à l'eau les phases organiques, les sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre. On obtient 10 g de produit que l'on reprend dans l'éther. On essore et lave avec de l'éther éthylique. On obtient ainsi 6,33 g de produit recherché (F = 230-232°C).

STADE C : 2'-acétate de 11,12-didéoxy 10,11-didéhydro 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine

- On introduit 90 mg d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile dans 15 ml de tétrahydrofurane. On refroidit la suspension obtenue à 0°C et introduit goutte à goutte une solution de 611 mg de produit préparé au stade précédent dans 17 ml de tétrahydrofurane. On introduit à 0°C une solution de 486 mg de carbonyldiimidazole dans 15 ml de tétrahydrofurane. On maintient l'agitation pendant 4 h 30. On laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante, filtre et concentre. On reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution de dihydrogénophosphate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche, filtre et concentre. On obtient 852 mg de produit recherché, que l'on utilise tel quel dans le stade suivant.

STADE D : 2'-acétate de 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine

- On ajoute aux 852 mg de produit préparé au stade précédent une solution renfermant 1,1 g de 4-(4-chlorophényl) butylamine (préparée comme indiqué dans J. Med. Chem. 1982 Vol. 25 n° 951), 3 ml d'acétonitrile et 0,3 ml d'eau déminéralisée. On agite 4 heures à 55°C. On verse le milieu réactionnel sur une solution de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 1,4 g d'huile que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylèneisopropanol (95-5). On rassemble les fractions homogènes en CCM, filtre et concentre. On obtient 0,44 g d'huile que l'on empâte dans l'éther isopropylique, essore et sèche à 70°C. On obtient ainsi 0,262 g de produit recherché (F = 179-181°C).

- STADE E :** 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine

- On maintient sous agitation un mélange de 0,23 g de produit préparé au stade précédent et 6 ml de méthanol. On maintient l'agitation à la température ambiante pendant 15 heures. On évapore le méthanol, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-méthanol-ammoniaque (9-1-0,01). On rassemble les fractions homogènes en CCM, filtre et concentre. On obtient 0,14 g d'huile que l'on empâte dans l'éther isopropylique, essore et sèche à 80°C sous pression réduite. On obtient 0,094 g de produit (F = 194-196°C).
 α_D : +23° CHCl₃ (1 %).

EXEMPLE 2 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-méthoxyphényl) butyl) imino)) érythromycine

- STADE A :** 2'-acétate de 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-méthoxyphényl) butyl) imino)) érythromycine

- En opérant comme à l'exemple 1, stade D, à partir de 0,8 g de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine, 3 ml d'acétonitrile et 1,0 g de 4-(4-méthoxyphényl) butylamine préparée selon Tetrahedron Letters 32, 1699-1702, (1991) on obtient 0,8 g du produit recherché sous la forme d'un mélange de produit acétylé et désacétylé en 2'. Chromatographie sur silice chlorure de méthylène-méthanol (9-1). r_f = 0,47.

- STADE B :** 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-méthoxyphényl) butyl) imino)) érythromycine

En opérant comme à l'exemple 1, stade E, à partir de 0,8 g du produit brut obtenu au stade précédent, on obtient 0,237 g du produit recherché (F = 193-195°C).
 α_D : +22°3 (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 3 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-thiényle) butyl) imino)) érythromycine

STADE A : 2'-acétate de 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-thiényle) butyl) imino)) érythromycine

En opérant comme à l'exemple 1, stade D, à partir de 0,85 g de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine, 3 ml d'acétonitrile, 0,3 ml d'eau et 0,822 g de 4-(2-thiényle) butylamine (dont la préparation est donnée ci-après) on obtient 0,212 g de produit recherché (F = 218-220°C).

STADE B : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-thiényle) butyl) imino)) érythromycine

En opérant comme à l'exemple 1, stade E, à partir de 0,182 g de produit préparé au stade précédent et 6 ml de méthanol, on obtient 0,085 g de produit recherché (F = 188-190°C).
 α_D : + 24° (C = 1 % CDCl_3).

EXEMPLE 4 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1,1'-biphényle) 4-yl) butyl) imino)) érythromycine

STADE A : 2'-acétate de 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1,1'-biphényle) 4-yl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 55°C pendant 5 heures, un mélange renfermant 3,5 ml d'acétonitrile, 0,7 g de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine, 0,3 ml d'eau, 1,1 g de biphenylbutylamine (préparation donnée ci-après).

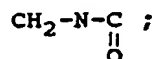
On verse le milieu réactionnel sur une solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle et filtre. On laisse décanter la phase aqueuse, extrait à l'acétate d'éthyle et lave à l'eau. On sèche, filtre et concentre. On obtient 1,1 g de produit attendu.

STADE B : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1,1'-biphényle) 4-yl) butyl) imino)) érythromycine

on verse les 1,1 g de produit obtenu au stade A dans 12 ml de méthanol. On agite la solution obtenue pendant 15 heures à la température ambiante. On concentre, dilue avec 3 ml de chlorure de méthylène, sèche, filtre, concentre. On obtient un produit que l'on recristallise dans un mélange éther isopropylique, éther éthylique (9-1). On essore, sèche à 80°C et obtient 0,148 g de produit fondant à 166-168°.

RMN - CDCl_3

1,34 (s) et 1,47 (s) - 6 et 12 CH_3 ; 2,68 (m) - $\text{CH}_2\text{-}\Phi$; 3,05 à 3,25 - H_{10} , H_4 et H_2' ; 3,60(s) - H_{11} ; 3,67(m) -



~ 7,26 - ~ 7,49 - phényl interne; 7,31 H en para,
 ~ 7,42 H en méta, ~ 7,58 H en ortho - phényl externe.

Microanalyse

% théoriques		% trouvés	
C %	68,75	C %	68,6
H %	8,35	H %	8,5
N %	3,41	N %	3,3

En opérant comme précédemment, à partir du 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine, et des amines appropriées, on a obtenu les produits suivants :

EXEMPLE 5 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-méthoxyphényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 190 ~ 192°C.

α_D : + 24° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 6 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((2-(phénylméthylthio) éthyl) imino)) érythromycine

F = 190 ~ 192°C.

α_D : - 11,5° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 7 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-nitrophényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 200 ~ 202°C.

α_D : + 15,5° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 8 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2,4-diméthylphényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 183 ~ 185°C.

α_D : + 21° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 9 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-méthylphényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 200 ~ 202°C.

α_D : + 23° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 10 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2,4,6-triméthylphényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 188 ~ 190°C.

α_D : + 24° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 11 : 11,12-didéoxy 2-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-((1H)-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 212 ~ 214°C.

α_D : + 26,2° (C = 0,85 % CHCl₃).

EXEMPLE 12 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-méthoxyphényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 196 ~ 198°C.

α_D : + 18,8° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 13 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(phénylamino) 4-oxobutyl) imino)) érythromycine

F = 190-192°C.

α_D : + 8° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 14 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((3-(phénylthio) propyl) imino)) érythromycine

F = 204 ~ 206°C.

α_D : + 19° (C = 0,9 % CHCl₃).

EXEMPLE 15 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((2-((phénylcarbonyl) amino) éthyl) imino)) érythromycine

F = 240°C.

α_D : - 2° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 16 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((3-phénoxypropyl) imino)) érythromycine

F = 222 ~ 225°C.

α_D : + 20° (C = 0,9 % CHCl₃).

EXEMPLE 17 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-((2-(phénylméthoxy) éthyl) imino)) érythromycine

F = 207°C.

EXEMPLE 18 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((2-(4-méthoxyphényl) éthyl) imino)) érythromycine

F = 218 ~ 220°C.

α_D : + 15,5° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 19 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-indol-4-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 208 ~ 212°C.

α_D : + 22° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 20 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-aminophényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 200 ~ 202°C et 210°C.

α_D : + 23° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 21 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 193 ~ 195°C.

α_D : + 23° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 22 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 191 ~ 193°C.

5 α_D : + 22° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 23 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-hydroxyphényl) butyl) imino)) érythromycine

10 F = 220 ~ 222°C.

EXEMPLE 24 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(1-oxobutyl) phényl) butyl) imino)) érythromycine

15 F = 134 ~ 136°C.

EXEMPLE 25 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(1-oxoéthyl) phényl) butyl) imino)) érythromycine

20 F = 170 ~ 172°C.

EXEMPLE 26 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((3-(phénylsulfonyl) propyl) imino)) érythromycine

25 F = 202 ~ 204°C.

α_D : + 21° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 27 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-butylphényl) butyl) imino)) érythromycine

30 F = 134 ~ 135°C.

α_D : + 19,5° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 28 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-quinolényl) butyl) imino)) érythromycine

35 F = 170 ~ 172°C.

EXEMPLE 29 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-((2,2'-bithiophen) 5-yl) butyl) imino)) érythromycine

40 F = 147 ~ 149°C.

EXEMPLE 30 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((3-oxo 3-((2-thiazolyl) amino) propyl) imino)) érythromycine

45

EXEMPLE 31 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-éthylphényl) butyl) imino)) érythromycine

50 F = 191 ~ 193°C.

α_D : + 20° (C = 1 % CHCl₃).

55

EXEMPLE 32 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorobenzoyl) 3-méthylphényl) butyl) imino)) érythromycine

F = 143 - 145°C.
 α_D : + 8° (C = 1 % CHCl₃).

EXEMPLE 33 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(9H-fluoren-2-yl)butyl) imino)) érythromycine

F = 215 ~ 217°C.
 α_D : + 20° (C = 1% CHCl₃).

EXEMPLE 34 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(6-amino-9H-purin-9-yl)butyl) imino)) érythromycine

α_D : + 13° (C = 1% CHCl₃).

EXEMPLE 35 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(4-phenoxyphényl)butyl) imino)) érythromycine

F = 154 ~ 156°C
 α_D : + 16° (C = 1% CHCl₃).

EXEMPLE 36 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(2-phényl-1H-imidazol-1-yl)butyl) imino)) érythromycine

F = 132 - 134°C
 α_D : + 13° (C = 1% CHCl₃).

EXEMPLE 37 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(4-fluorophényl)butyl) imino)) érythromycine

F = 180°C

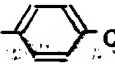
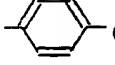
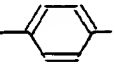
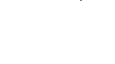


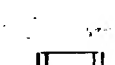
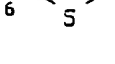
EXEMPLE 38 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(1H-benzimidazol-1-yl)butyl) imino)) érythromycine

F = 942 - 196°C
 RF + 0,43 (CHCl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,2)

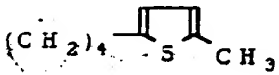
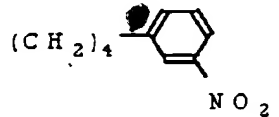
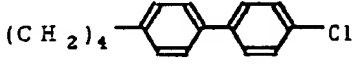
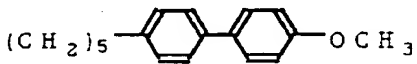
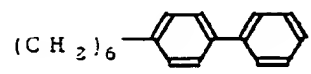
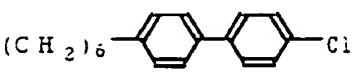
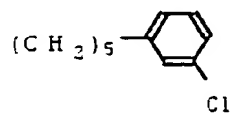
EXEMPLE 39 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(2-phényl-5-thiazolyl)butyl) imino)) érythromycine

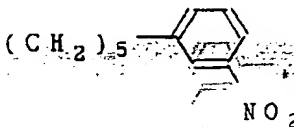
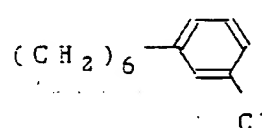
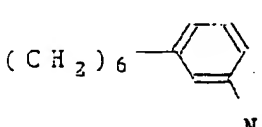
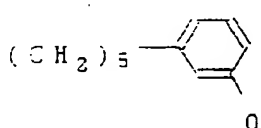
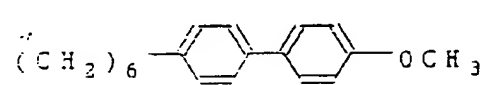
F = 118 - 120°C
 rf = 0,24 (AcOEt à 4% de TEA)

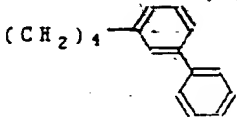
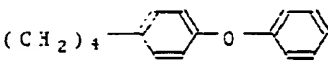
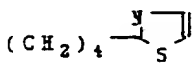
En opérant comme précédemment, on a préparé les composés de formule (I) suivant :

Z	R
H	$(CH_2)_5$  Cl
H	$(CH_2)_6$  Cl
H	$(CH_2)_5$  OCH ₃
H	$(CH_2)_6$  OCH ₃
H	$(CH_2)_5$  S
H	$(CH_2)_6$  S
H	$(CH_2)_4$  Cl
H	$(CH_2)_4$  Cl

5	Z	R
10	H	<chem>CCCCc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>
15	H	<chem>CCCCCc1cc(OC)c(C)c(OC)c1</chem>
20	H	<chem>CCCCc1cc(OC)ccc1OC</chem>
25	H	<chem>CCCCc1cc(OC)c(C)c(OC)c1</chem>
30	H	<chem>CCCCc1ccc(cc1)-c2ccc(CC)cc2</chem>
35	H	<chem>CCCCc1ccc(N)cc1</chem>
50	H	<chem>CCCCc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>

5	Z	R
10	H	
15	H	
20	H	
25	H	
35	H	
40	H	
45	H	
50		
55		

Z	R
5 H	 <chem>CCCCCc1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>
10 H	 <chem>CCCCCCc1cccc(Cl)c1</chem>
15 H	 <chem>CCCCCCc1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>
20 H	 <chem>CCCCCc1cccc(OC)c1</chem>
25 H	 <chem>CCCCCCc1ccc(cc1-c2ccc(OC)cc2)cc2ccccc22</chem>
30 H	
35 H	
40 H	
45 H	
50 H	
55 H	

Z ₁	F ₁ R
H	
H	
H	

PREPARATION 1 : 4-(2-thiényl) butylamine

STADE A : 4-(2-thiényl) butylamide.

On agite 3 heures à 60°C un mélange de 40 ml de dichloréthane, 5,1 ml d'acide 4-(2-thiényl) butyrique, et 10,2 ml de chlorure de thionyle. On évapore le dichloréthane, verse le produit obtenu sur de l'ammoniaque concentrée, refroidie à 0°C. On essore et sèche le produit obtenu. On obtient 4,29 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol (92-8). On rassemble les fractions homogènes en CCM, concentre et filtre. On empâte le produit obtenu dans l'éther isopropylique, essore et sèche. On obtient 1,18 g de produit recherché (F = 84~86°C).

STADE B : 4-(2-thiényl) butylamine

On introduit goutte à goutte à 0°C, 1,1 g de 4-(2-thiényl) butylamide dans un mélange renfermant 30 ml de tétrahydrofurane et 1,06 g d'hydrure de lithium aluminium. On laisse revenir à la température ambiante, agite à température ambiante pendant 4 h 30, puis 1 heure à 30°C, et 16 heures à température ambiante. On refroidit à 0°C, ajoute 3 ml d'un mélange eau-tétrahydrofurane (2-1) puis 8 ml d'eau, puis 8 ml d'une solution saturée de sel double de tartrate de sodium et de potassium. On filtre et concentre. On reprend le produit obtenu à l'éther éthylique, lave au carbonate de sodium puis à l'eau et extrait les phases aqueuses à l'éther éthylique.

On rassemble les phases organiques, les sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre. On obtient 0,91 g d'un produit que l'on dissout dans 12 ml d'un mélange acétate d'éthyle-hexane (95-5). On refroidit à 0°C et ajoute une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle. Le chlorhydrate du produit attendu précipite. On essore, sèche et obtient 0,675 g de produit recherché sous forme de chlorhydrate.

(F = 168 ~ 170°C). La base correspondante est obtenue par traitement alcalin, extraction à l'acétate d'éthyle, séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration.

PREPARATION 2 : 4-[(1,1'-biphényl)-4-yl] butylamine

10 STADE A : N-[4-[(1,1'-biphényl)-4-yl] 3-butenyl]phthalimide

On refroidit à -40°C, une suspension renfermant 150 ml de tétrahydrofurane, 5,46 g de 4-phénylbenzal-déhyde et 15,9 g de bromure triphényl phosphonium du N-(3-bromopropyl) phthalimide. On introduit ensuite 3,37 g de tertbutylate de potassium. On laisse la température remonter jusqu'à -15°C et maintient l'agitation à -15°C pendant 1 heure.

On verse sur de la glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche les phases organiques sur Na₂SO₄, filtre et concentre. On obtient 19 g de produit que l'on dissout dans le chlorure de méthylène et chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-hexane (3-7). On concentre. On empâte dans l'hexane, on essore, on sèche sous pression réduite et isole 8,5 g de produit recherché fondant à 112 ~ 114°C.

20 Microanalyse :

% calculé		% trouvé	
C %	81,56	C %	81,4
H %	5,42	H %	5,3
N %	3,96	N %	3,8

30 STADE B : 4-[(1,1'-biphényl)-4-yl] 3-butenylamine

On porte au reflux un mélange renfermant 280 ml d'éthanol, 7,9 g de produit préparé au stade A, et 1,3 ml d'hydrate d'hydrazine. On laisse revenir à la température ambiante, filtre le précipité obtenu et le lave à l'éthanol. On concentre, verse sur une solution d'acide chlorhydrique 2N et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau les phases organiques, les sèche, filtre et concentre sous pression réduite. On obtient 2,89 g de produit recherché.

F = 188 ~ 194°C.

40 STADE C : 4-[(1,1'-biphényl)-4-yl] butylamine

On place dans un appareil à hydrogène, 17 ml de méthanol, 1,74 g de produit préparé au stade B et 0,17 g de catalyseur Pd 10 % sur charbon. On maintient l'hydrogénation pendant une nuit. On filtre, lave et concentre. On empâte à l'acétate d'éthyle le produit obtenu, glace, essore et sèche sous pression réduite à 80°C. On obtient 1,55 g de produit recherché fondant à 260°C.

PREPARATION 3: 4-(2,4,6-triméthylphényl) butylamine

50 En opérant comme à la préparation 2, on a obtenu le produit recherché sous forme de chlorhydrate.
F = 218 ~ 220°C.

PREPARATION 4 : 4-(4-méthylphényl) butylamine

55 En opérant comme à la préparation 2, on a obtenu le produit recherché.
F = 202 ~ 204°C.

PREPARATION 5 : 4-(2,4-diméthoxyphényl) butylamine

En opérant comme à la préparation 2, on a obtenu le produit recherché.

F = 126 - 128°C.

PREPARATION 6 : 4-(2-méthoxyphényl) butylamine

En opérant comme à la préparation 2, on a obtenu le produit recherché.

F = 122 - 124°C.

PREPARATION 7 : 4-(4-phénoxyphényl) butylamine

En opérant comme à la préparation 2, on a obtenu le produit recherché sous forme de chlorhydrate.

F = 172 - 174°C produit que l'on transforme en amine par extraction à l'acétate d'éthyle en milieu ammoniacal.

PREPARATION 8 : 4-(2-phényl-1H-imidazol-1-yl) butylamine

STADE A : N-[4-(2-phényl-1H-imidazol-1-yl) butyl] phthalimide

On ajoute en 1 heure 15 minutes à température ambiante, 4,32 g de 2-phényl imidazole en solution dans 25 cm³ de diméthyl formamide à 1,73 g d'hydruure de sodium dans 5 cm³ de diméthyl formamide. On ajoute ensuite 10,97 g de N-(4-bromobutyl) phthalimide dans 33 cm³ de diméthyl formamide et agite 48 heures à température ambiante. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant Acétate d'éthyle méthyléthylamine 95.5) reprend le résidu dans l'éther, glace, essore les cristaux, sèche et recueille 1,11 g de produit attendu F = 82-84°C.

STADE B : 4-(2-phényl-1H-imidazol-1-yl) butylamine

On ajoute 1,6 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 5,64 g de produit obtenu au stade A en solution dans 175 cm³ d'éthanol. On chauffe au reflux pendant 18 heures, élimine le solvant, reprend le résidu dans 25 cm³ de soude 2N et 50 cm³ d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol-ammoniacal 9-1-0,02) et obtient 1,95 g de produit attendu - rf = 0,12.

PREPARATION 9 : 4-(6-amino 9H-purin 9-yl) butylamine

STADE A : N-[4-(6-amino 9H-purin 9-yl) 3-butényl] phthalimide

On ajoute 3,4 g d'hydruure de sodium à 9,6 g d'adénine dans 270 cm³ de diméthylformamide. On maintient sous agitation pendant 2 heures et demie, ajoute 20 g de N-(4-bromobutyl) phthalimide agite à température ambiante pendant 74 heures, filtre, évapore le solvant du filtrat, lave le précipité à l'éther, à l'eau, à l'éthanol puis de nouveau à l'éther, sèche. On dissout le résidu dans du méthanol à 65°C, glace et recueille 15,00 g de produit attendu.

STADE B : 4-(6-amino 9H-purin 9-yl) butylamine

On chauffe au reflux 14,01 g de produit obtenu ci-dessus dans 728 cm³ d'éthanol et 2,02 cm³ d'hydrazine pendant 22 heures, ajoute de nouveau 2,02 cm³ d'hydrazine et poursuit la réaction pendant 11 heures. On laisse revenir à température ambiante, filtre, évapore l'éthanol, sèche et récupère 10,5 g de produit brut. On reprend 8,72 g de produit brut dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 9,42 cm³ d'acide trifluoroacétique, abandonne 16 heures à température ambiante, reprend le précipité à l'éther, filtre, sèche et récupère 10,24 g de produit attendu sous forme de trifluoroacétate.

PREPARATION 10 : 4-(1H-benzimidazol-1-yl) butylamine.

En opérant comme à la préparation 8 en utilisant au départ 4,13 g de benzimidazole, on a obtenu 7,96 g du phthalimide intermédiaire (F = 136-138°C) que l'on fait réagir avec 2,5 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On obtient 4,99 g de produit attendu que l'on transforme en oxalate à l'aide d'acide oxalique. F = 190-192°C.

PREPARATION 11 : 2-phényl 5-(4-aminobutyl) thiazole.

En opérant comme à la préparation 9, on a obtenu le produit recherché. F. 62-64°C.

EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

On a préparé des composés renfermant :

- Produit de l'exemple 1 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 10 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium
 Produit de l'exemple 2 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium
 15 Produit de l'exemple 3 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium
 Produit de l'exemple 4 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 20 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium
 Produit de l'exemple 5 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium
 25

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Méthode des dilutions en milieu liquide

- 30 On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

- 35 Les résultats suivants ont été obtenus :
 Souches bactériennes à GRAM⁺

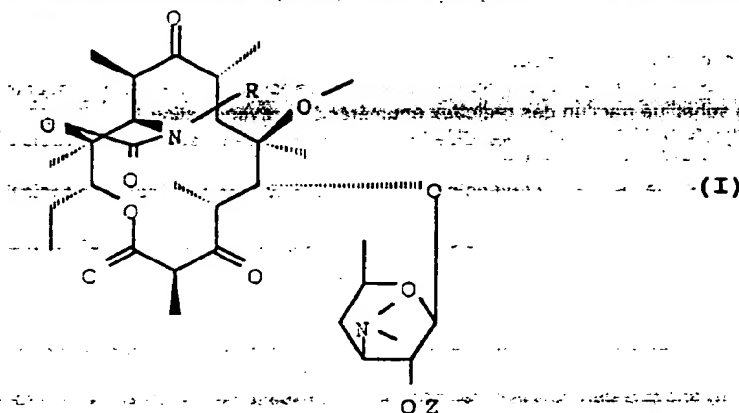
Produits	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 11	Ex. 15
Staphylococcus aureus 011UC4	0,08	0,08	0,04	0,15	0,08	0,04
Staphylococcus aureus 011HT17	0,08	0,08	0,04	-	-	-

	Staphylococcus aureus 011G025I	0,08	0,15	0,08	0,15		
5	Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,08	0,08	0,08	0,6	0,6	0,08
	Streptococcus pyogenes	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02	0,04	≤ 0,02	0,04
10	groupe A 02A1UC1						
	Streptococcus agalactiae	0,15	0,15	0,08	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02
15	groupe B 02B1HT1						
	Streptococcus sp	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02			
20	groupe C 02C0CB3						
	Streptococcus faecalis	0,08	≤ 0,02	≤ 0,02	0,04	≤ 0,02	
25	groupe D 02D2UC1						
	Streptococcus faecium	0,08	0,04	≤ 0,02	0,04	≤ 0,02	0,04
30	groupe D 02D3HT1						
	Streptococcus sp	0,04	≤ 0,02	≤ 0,02	0,04	≤ 0,02	≤ 0,02
	groupe G 02G0GR5						
	Streptococcus mitis 02mitCB1	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02	0,15	0,15	
35	Streptococcus mitis 02mitGR16I				0,6	0,3	
	Streptococcus agalactiae	0,3	0,3	0,6	0,3	0,3	0,15
40	groupe B 02B1SJ1						
	Streptococcus sp	0,15	0,15	0,3			-
45	groupe C 02C0CB1						
	Streptococcus pneumoniae 032UC1	0,08	0,08	0,04	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02
	Streptococcus pneumoniae 030SJ5	0,08	0,15	0,15	0,15	0,3	0,15

De plus, les produits des exemples 1, 2, 3, 4, 11 et 15 ont montré une activité intéressante sur les souches bactériennes à gram⁺ suivantes : Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 et 351GR6.

Revendications

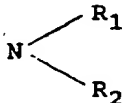
1) Les composés de formule (I) :



dans lesquels,

ou bien R représente un radical $(CH_2)_n$, Ar_1 , n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, Ar_1 représentant :

- soit un radical aryle carbocyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe constitué par les radicaux carboxyle libre, salifié, estérifié et amidifié, le radical hydroxyle, les atomes d'halogènes, les radicaux NO_2 , $C \equiv N$, les radicaux alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, alkényle et alkynyle, linéaire ou ramifié, O-alkyle, O-alkényle et O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et N-alkyle, N-alkényle et N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



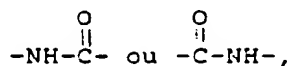
R_1 et R_2 identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical



R_3 représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carbocycliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus,

- soit un radical aryle hétérocyclique comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus,

ou bien R représente un radical $X Ar_2$ dans lequel X représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, interrompu par un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement SO, un groupement SO_2 , un groupement $C=O$, un groupement



et Ar₁ représente un radical aryle ou hétéroaryle défini ci-dessus non substitué ou substitué par un ou plusieurs des substituants possibles de Ar₁, et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels R représente le radical (CH₂)₄Ar₁, Ar₁ étant défini comme à la revendication 1.

4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par l'un des radicaux énumérés à la revendication 1.

5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 4 dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

6) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 5 dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes de chlore.

7) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels Ar₁ représente un radical 4-chloro phényle.

8) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendications 4 dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux O-alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

9) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 8 dans lesquels Ar₁ représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy.

10) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 9 dans lesquels Ar₁ représente un radical 4-méthoxyphényle.

11) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels Ar₁ représente un radical aryle hétérocyclique à 5 chaînons, éventuellement substitué.

12) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 11 dans lesquels Ar₁ représente un radical thiényle éventuellement substitué.

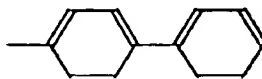
13) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 12 dans lesquels Ar₁ représente un radical thiényle.

14) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 11 dans lesquels Ar₁ représente un radical imidazolyle éventuellement substitué.

15) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 14 dans lesquels Ar₁ représente un radical imidazolyle.

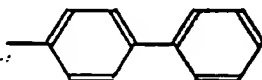
16) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, dans lesquels Ar₁ représente un radical biphenyle éventuellement substitué.

17) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 16, dans lesquels Ar₁ représente un radical :

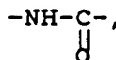


éventuellement substitué.

18) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 17, dans lesquels Ar₁ représente un radical :

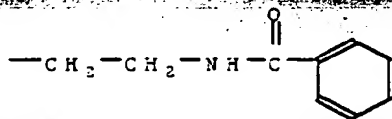


19) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels R représente un radical X₁ Ar₂ dans laquelle X₁ représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, interrompu par un radical



et Ar₂ conserve la même signification que précédemment.

20) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 19, dans lesquels R représente un radical



(I)

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants définis à la revendication 1.

21) Les composés de formule (I) dont les noms suivent :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorophényl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-méthoxyphényl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-thiényl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1,1'-biphényl) 4-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 2-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((2-(phénylcarbonyl) amino) éthyl) imino)) érythromycine.

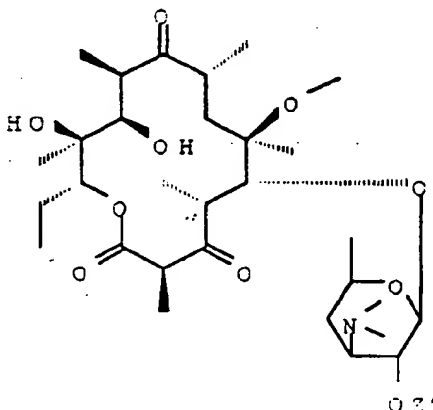
22) Les composés de formule (I) dont les noms suivent :

- le 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-quinoléiny) butyl) imino)) érythromycine
- le 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(1H-benzimidazol-1-yl)butyl) imino)) érythromycine
- le 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl (4-(2-phenyl-5-thiazolyl)butyl) imino)) érythromycine

23) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 22, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

24) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à l'une quelconque des revendications 22 ou 23.

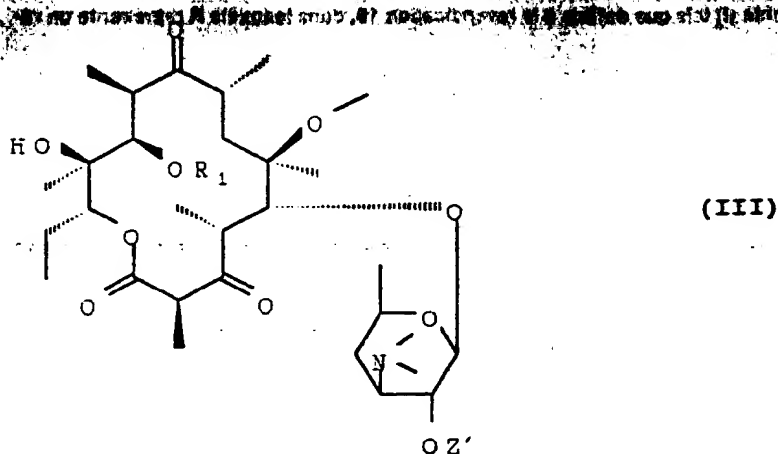
25) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



(II)

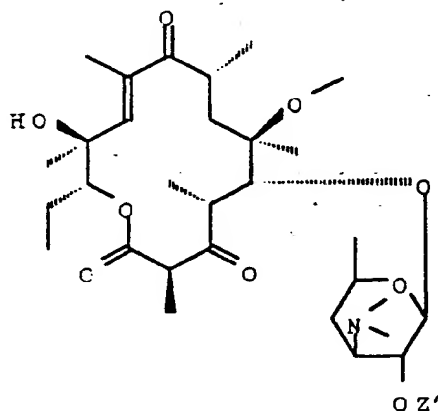
dans laquelle Z' représente le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, à l'ac-

l'action d'un agent capable d'activer sélectivement l'hydroxyle en 11 pour obtenir le composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R₁ représente le reste d'un groupement facilement clivable, que l'on soumet à l'action d'une base, pour obtenir le composé de formule (IV) :



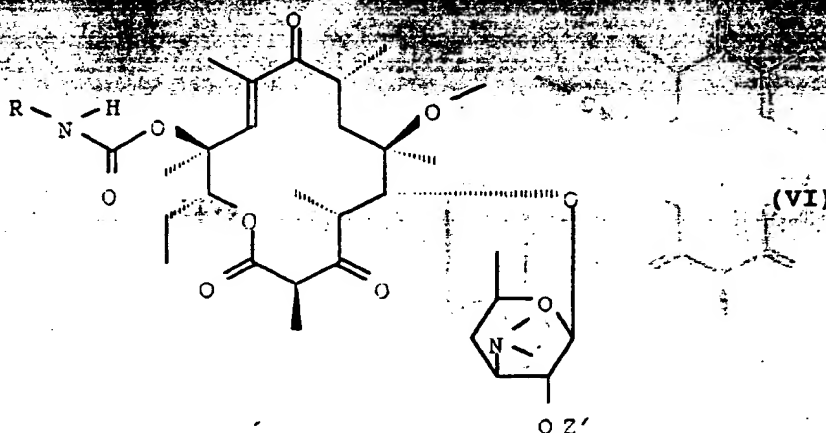
(IV)

puis soumet le composé de formule (IV) :

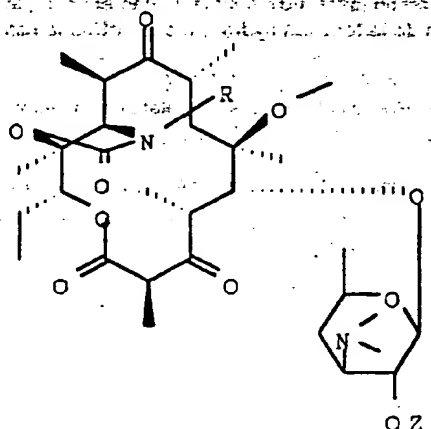
- soit à l'action d'un composé de formule (V) :



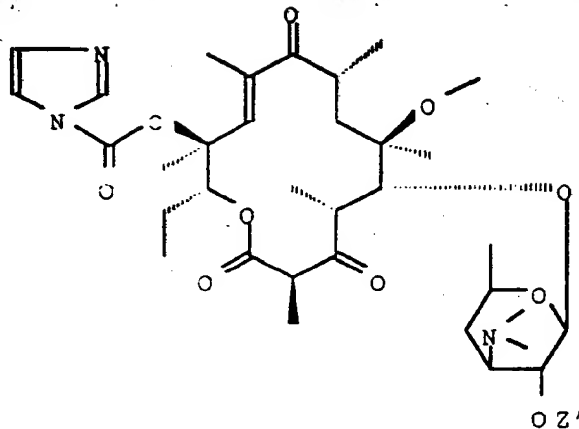
dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (VI) :



qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (IA) :



correspondant au produit de formule (I), dans laquelle Z ne représente pas un atome d'hydrogène, - soit à l'action du carbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule (VII) :



(VII)

puis à l'action d'un composé de formule (VIII) :



dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (VI) défini précédemment qui se cyclise soit spontanément par chauffage soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant, puis soumet le cas échéant, le composé de formule (IA) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' et/ou le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

26) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formules (III), (IV), (VI) et (VII).

27) A titre de produits chimiques nouveaux, tels que définis à la revendication 25, le 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine et le composé 2'-hydroxy correspondant.

28) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (VIII) telle que définie à la revendication 25, suivants :

- la 4-(2-thiényle) butylamine,
- la 4-(1,1'-biphényle) butylamine,
- la 4-(4-méthylphényle) butylamine,
- la 4-(2,4-diméthylphényle) butylamine,
- la 4-(2,4,6-triméthylphényle) butylamine,
- la 4-(2-méthoxyphényle) butylamine.

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 93 40 2704

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revue/Classification	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (m.CLS)
D, X Y	EP-A-0 487 411 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier *	1, 23-26 1-28	C07H17/00 C07H17/08 A61K31/70
Y	WO-A-92 09614 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) * abrégé *	1-28	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 19, 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 152654m, RENGARAJU ET AL. 'A New Macrolide Antibiotic Kayamycin 10,11-dihydro-5-O-mycaminosyl Narbonolide Produced by Nocardioopsis.' page 363 ; colonne 1 ; * abrégé * & MEIJI SEIKA KENKYU NENPO no. 24 , 1985 pages 52 - 54	1	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 21, 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 176805n, T. FUJIWARA ET AL. '4'-O-(4-O-Acylmycarosyl)mycaminosyl narbonolides.' page 772 ; colonne 2 ; * abrégé * & JP-A-62 029 595 (TOYO JOZO CO., LTD....)	1-28	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (m.CLS) C07H A61K
Y	DE-A-29 36 865 (BAYER AG) * le document en entier *	1-28	
-/-			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 2 Mars 1994	Examinateur Scott, J
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : thème en principe à la base de l'invention E : document de l'état de la technique, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire			

EPO FORM L301 Q1.2 (9/81) (EN)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 93 40 2704

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, de la partie pertinente	Revue de la demande
X	<p>ARCHIV DER PHARMAZIE vol. 320, no. 12, 1987, WEINHEIM pages 1233 - 1238 K. REHSE ET AL.: 'Antifäggagatorische und Anticoagulante Eigenschaften von Oligoaminen, 7. Mitt.: Benzol-1,3,5-trialkylamine.' * page 1233, ligne 24 - ligne 33 * * page 1234, table 1, composés 15, 16 *</p>	26
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p>		
Lieu de la recherche		Rechercheur
LA HAYE		Scott, J
Date d'achèvement de la recherche		
2 Mars 1994		
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technique O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : thème en principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPF FORM 100 01/93 (P/0309)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

BEST AVAILABLE COPY